

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er für Selumetinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils eine Informationsbeschaffung zu weiteren

Untersuchungen durch. Für Selumetinib identifiziert er dabei die 1-armige Zulassungsstudie SPRINT, sowie die ebenfalls 1-armigen Studien D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847. Außerdem identifiziert er auf der Vergleichsseite 5 Studien zur zum natürlichen Verlauf der Erkrankung von Fisher 2008, Kotch 2023, Nguyen et al. 2012, Nguyen 2013 und Well 2021, für die er die entsprechenden Publikationen vorlegt. Der pU zieht diese Studien als aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Auf die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse zu den jeweiligen 1-armigen Studien zu Selumetinib vor. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care legt er lediglich Daten zur jährlichen Wachstumsrate des plexiformen Neurofibroms aus den von ihm identifizierten Publikationen zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. Vergleichende Analysen zwischen Selumetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor. Im Folgenden werden Limitationen der vorgelegten Studien zu Selumetinib sowie der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben und begründet, warum die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Studien zu Selumetinib

Bei der pivotalen Studie SPRINT handelt es sich um eine vom National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program gesponsorte 1-armige Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Bei den 5 weiteren vom pU herangezogenen Studien zu Selumetinib handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, bei denen überwiegend Kinder und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 im Alter von 3 bis 18 Jahren eingeschlossen wurden.

Die vom pU berücksichtigten Patientenpopulationen der pivotalen Studie SPRINT, sowie der Studien D1346C00013 und D1346C00011 entsprechen weitgehend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, wobei aufgrund der Durchführung ausschließlich in den USA und Asien Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen.

Für die Studien D1346C00015, ESR-17-12847 und SPRINKLE ist hingegen unklar, ob bzw. zu welchem Anteil Patientinnen und Patienten außerhalb des zu bewertenden

Anwendungsgebiets in der vom pU jeweils vorgelegten Population enthalten sind (D1346C00015, ESR-17-12847: Einschluss auch von Patientinnen und Patienten möglich, deren plexiforme Neurofibrome keine Symptome bewirken; SPRINKLE: Kinder < 3 Jahre). Darüber hinaus hat die Studie D1346C00015 eine sehr kurze Beobachtungsdauer unterhalb der Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studien D1346C00015 und SPRINKLE bilden aufgrund von Altersbeschränkungen außerdem lediglich eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets ab. Insgesamt sind die Studien D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847 daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Vergleichsseite legt der pU zur Charakterisierung der jährlichen Wachstumsrate der plexiformen Neurofibrome Daten aus 5 Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung vor. Vor dem Hintergrund, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen oder der Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wird und keine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome bewirkt, ist es nachvollziehbar, zu den Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome auf der Vergleichsseite Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf darzustellen. Für weitere Endpunkte wurden auf der Vergleichsseite keine Daten vorgelegt.

Der pU beschreibt, dass in den Studien auf der Vergleichsseite für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung positive Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome beobachtet wurden und eine Volumenverringerung nur sehr selten auftrat. Dies ist konsistent mit weiteren Publikationen, aus denen hervorgeht, dass eine spontane Volumenreduktion von plexiformen Neurofibromen zwar grundsätzlich möglich ist, aber insbesondere bei Kindern nur selten auftritt. Auch in mündlichen Anhörungen zum Orphan-Drug-Verfahren von Selumetinib wurde diskutiert, dass eine Spontanremission im natürlichen Krankheitsverlauf in der Regel nicht auftritt. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden erläutert werden.

Der pU legt zu den Studien lediglich entsprechende Publikationen vor, Studienprotokolle oder Studienberichte hingegen nicht. Daher fehlen im Dossier wichtige Angaben zur Studiendurchführung und insbesondere den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen, wie beispielsweise Charakteristika der plexiformen Neurofibrome, welche zur Beurteilung der Studienrelevanz notwendig wären. Insgesamt besteht keine hinreichende Vergleichbarkeit zu den Studien mit Selumetinib, bzw. diese lässt sich aufgrund fehlender Informationen nicht ausreichend beurteilen. Aus den vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, bei welchem Anteil der jeweiligen Populationen zu Baseline ein symptomatisches und inoperables plexiformes Neurofibrom entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorlag. Auch zum Einsatz von Best supportive Care sind in den vorgelegten Publikationen keine ausreichenden Informationen angegeben. Weitere Limitationen ergeben

sich daraus, dass in einigen Studien jeweils nur eine Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets analysiert wurde, für die unklar bleibt, ob sich die Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet übertragen lassen und zudem fraglich ist, ob diese Patientinnen und Patienten hinreichend ähnlich gegenüber den Populationen der Studien mit Selumetinib sind.

Unabhängig von den dargestellten Aspekten zu den Studienpopulationen und der damit verbundenen fraglichen Ähnlichkeit und Übertragbarkeit, berichtet der pU aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich Ergebnisse zu den jährlichen Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome. Wie in den folgenden Abschnitten beschrieben, werden Endpunkte, bei denen ausschließlich eine Volumenänderung der plexiformen Neurofibrome betrachtet wird, nicht als patientenrelevant angesehen. Insgesamt ist eine im Rahmen der Nutzenbewertung notwendige Gesamtabwägung unter Einbezug von Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen somit nicht möglich. Somit sind die Studien, bzw. die vom pU bewerteten Teilpopulationen dieser Studien, für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassung

Wie beschrieben, legt der pU im Dossier lediglich deskriptive Darstellungen der Ergebnisse aus den 1-armigen Studien zu Selumetinib vor, Effektschätzungen für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor. Für die Vergleichsseite stellt der pU lediglich von ihm extrahierte jährliche Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome dar, welche der Einordnung der Effekte von Selumetinib dienen.

Insgesamt liegt somit keine vergleichende Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in den vom pU vorgelegten Publikationen zur Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlaufs. Dies betrifft insbesondere die fragliche Ähnlichkeit zwischen den Studien auf der Selumetinib- gegenüber der Vergleichsseite, den Einschluss von Patientinnen und Patienten außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, fehlende Angaben zur Umsetzung von Best supportive Care in den Studien auf Vergleichsseite, sowie die dargestellten Übertragbarkeitsaspekte und fehlende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Anmerkungen zum Endpunkt Volumenänderung

In der vorliegenden Indikation weisen die Patientinnen und Patienten Symptomatik aufgrund ihrer plexiformen Neurofibrome auf. Selumetinib stellt aufgrund seines Wirkmechanismus eine krankheitsmodifizierende Therapie dar. Eine Reduktion der Tumorgröße kann potenziell zur Linderung der Symptomatik führen. Wie bereits beschrieben, kommt es im natürlichen

Verlauf der Erkrankung bei Kindern nur selten zu einer spontanen Volumenreduktion, ein krankheitsmodifizierendes Arzneimittel war bisher nicht verfügbar.

Der Endpunkt Volumenänderung ist jedoch in der vorgelegten Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung des Endpunkts Volumenänderung in den Studien zu Selumetinib erfolgte eine volumetrische Magnetresonanztomographie(MRT)-Analyse des von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als Zielläsion ausgewählten plexiformen Neurofibroms. Die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste, für eine volumetrische MRT-Analyse geeignete plexiforme Neurofibrom. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS). Diese empfehlen als Responsekriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression eine Volumenreduktion bzw. -zunahme um 20 %, da dies als geeigneter Schwellenwert für das reproduzierbare Erfassen kleiner Volumenveränderungen angesehen wird. Dementsprechend wurde in den Studien zu Selumetinib unter anderem der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um ≥ 20 % erhoben.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung sind einige Unsicherheiten zu berücksichtigen. Eine volumetrische MRT-Analyse ist zwar grundsätzlich zur Bestimmung der Volumenänderung plexiformer Neurofibrome geeignet, es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwiefern eine genaue und reproduzierbare volumetrische Messung bei allen ausgewählten Zielläsionen ausreichend umsetzbar ist, um auch Volumenveränderungen im niedrigen Prozentbereich abbilden zu können. Darüber hinaus können bei den Patientinnen und Patienten neben den analysierten Läsionen gegebenenfalls weitere klinisch relevante plexiforme Neurofibrome vorliegen, die in den vorgelegten Analysen nicht erfasst werden.

Ungeachtet der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Volumenänderung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Patientenrelevanz des Endpunkts Volumenänderung

Je nach Größe und Lokalisation können plexiforme Neurofibrome eine sehr individuelle, zum Teil schwerwiegende Symptomatik hervorrufen, wie beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen, Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe und Entstellungen. Daher ist nachvollziehbar, dass durch eine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome eine spürbare Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann.

Wie groß die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen, ist jedoch für jede Patientin oder jeden Patienten individuell und hängt

insbesondere von der Größe und Lokalisation der plexiformen Neurofibrome ab. Allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist somit keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität einzelner Patientinnen und Patienten möglich.

Für die Nutzenbewertung wären demnach Daten entscheidend aus denen hervorgeht, was eine beobachtete Volumenreduktion tatsächlich für die Patientinnen und Patienten bedeutet. In der vorliegenden Situation, in der im natürlichen Krankheitsverlauf nur sehr selten eine spontane Volumenreduktion auftritt, können Daten zum Endpunkt Volumenänderung aus 1-armigen Studien somit nur berücksichtigt werden, wenn eine Volumenreduktion mit einer relevanten Verbesserung der Symptomatik und / oder Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument, einhergeht. Dies ließe sich erreichen, wenn in der Auswertung Volumenreduktionen an eine Erhebung der Symptomatik und / oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekoppelt sind. Im Dossier des pU finden sich Ergebnisse zu zahlreichen patientenberichteten Endpunkten dieser Kategorien. Denkbar wäre daher beispielsweise eine Auswertung als Endpunkt, in welchen für eine Patientin oder einen Patienten neben einer Volumenreduktion der Zielläsion außerdem geeignete patientenberichtete Endpunkte eingehen, welche Aussagen über mögliche mit der Volumenreduktion einhergehende Verbesserungen der Symptomatik und / oder der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ermöglichen. Zu berücksichtigen ist dabei ein geeigneter Zeitpunkt, zu dem sowohl Erhebungen der Volumenänderung, als auch der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen und die Mindeststudiendauer von 24 Wochen berücksichtigt ist. Eine derartige Operationalisierung war in den vorgelegten Studien aber nicht geplant.

Darüber hinaus wären für eine Gesamtabwägung auch geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib.

Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 und der Neubewertung nach Ablauf der Befristung 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selumetinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.